

Renata Ślęzak-Piątkowska, Maria Błasińska-Morawiec

Oddział Chorób Rozrostowych, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Immunoterapia czerniaka skóry bez mutacji *BRAF* w stadium rozsiewu

Immunotherapy for advanced cutaneous melanoma without *BRAF* mutation

Adres do korespondencji:

Lek. Renata Ślęzak-Piątkowska
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
Centrum Onkologii i Traumatologii
im. M. Kopernika w Łodzi
Oddział Chorób Rozrostowych
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
e-mail: r_slezak@interia.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0067
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

W ostatnich latach pojawiło się kilka innowacyjnych opcji terapeutycznych, które przyniosły znaczną poprawę wyników leczenia chorych na uogólnionego czerniaka skóry i błon śluzowych. Podstawową metodą leczenia systemowego stała się immunoterapia nieswoista przeciwciałami monoklonalnymi anty-CTLA-4 (ipilimumab) i anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) oraz leczenie ukierunkowane molekularnie z zastosowaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (inhibitory *BRAF* — wemurafenib i dabrafenib) i inhibitorów MEK (kobimetynib i trametynib) u chorych z mutacją V600 *BRAF*, występującą u 50–70% chorych na czerniaka skóry.

Prezentowano przypadek chorego na czerniaka skóry bez mutacji *BRAF* w stadium rozsiewu. Zastosowano leczenie pierwszej linii pembrolizumabem. Z uwagi jednak na progresję choroby po 12 tygodniach terapię zakończono i chorego zakwalifikowano do immunoterapii z użyciem ipilimumabu. Leczenie jest nadal kontynuowane.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, rozsiew choroby, leczenie, immunoterapia, mutacja *BRAF*

ABSTRACT

In recent years, several innovative therapeutic options have appeared, that have resulted in a significant improvement in the treatment results in patients with advanced cutaneous or mucosal melanoma.

The basic method of systemic treatment has become non-specific immunotherapy with the use of monoclonal antibodies anti-CTLA-4 (ipilimumab) and anti-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) and molecular-targeted treatment using serine-threonine kinase inhibitors (inhibitors *BRAF* — wemurafenib, dabrafenib) and inhibitors MEK (kobimetynib, trametynib) in patients with mutation V600 *BRAF*, that occurs in 50–70% patients with melanoma. Presented is a case of melanoma without *BRAF* mutation at the spreading stage. First line treatment has been applied with pembrolizumab. However, due to the progression of the disease after 12 weeks, the therapy has been terminated and the patient has been qualified to immunotherapy with ipilimumab. The treatment is ongoing.

Key words: malignant melanoma, spread disease, treatment, immunotherapy, *BRAF* mutation

Wstęp

W ostatnich latach pojawiło się kilka innowacyjnych opcji terapeutycznych, które przyniosły znaczną poprawę wyników leczenia chorych na uogólnionego czerniaka skóry i błon śluzowych.

Podstawową metodą leczenia systemowego stała się immunoterapia nieswoista przeciwciałami monoklonalnymi anty-CTLA-4 (ipilimumab) i anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) oraz leczenie ukierunkowane

molekularnie z zastosowaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (inhibitory *BRAF* — wemurafenib i dabrafenib) i inhibitorów MEK (kobimetynib i trametynib) u chorych z mutacją V600 *BRAF*, występującą u 50–70% chorych na czerniaka skóry.

Immunoterapia nieswoista hamuje ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Przeciwciała anty PD-1/PDL-1 działają na punkty kontrolne układu immunologicznego, takie jak receptor PD-1 i jego ligand PD-L1, stymulując

czynność limfocytów T, głównie poprzez blokadę negatywnych cząstek sygnałowych dla ich aktywacji.

Leczenie ukierunkowane molekularnie polega na blokowaniu nieprawidłowego białka kodowanego przez zmutowany gen *BRAF*, dlatego stosuje się je tylko u chorych z wykrytą mutacją V600 *BRAF*.

Wprowadzenie nowoczesnych leków systemowych przełożyło się na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), z medianą sięgającą 2 lat.

Opis przypadku

W lipcu 2014 roku 71-letni chory został poddany zabiegowi wycięcia zmiany skórnej prawego policzka zlokalizowanej w okolicy przynosowej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka złośliwego — zmiana wycięta niedoszczętnie, grubość części nacieku nowotworowego wynosiła 4,0 mm w skali Breslowa, indeks mitotyczny 5 figur/mm², pT4.

Odczyny immunohistochemiczne wypadły następująco: HMB-45+, S-100p+, CKAE1/AE3–.

W sierpniu 2014 roku wykonano biopsję prawego węzła chłonnego wartowniczego podżuchwowego oraz poszerzono marginesy wycięcia. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego nie wykryto komórek czerniaka.

W wykonanych badaniach obrazowych — radiologicznym (RTG) klatki piersiowej i ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie opisano zmian mogących świadczyć o rozsiewie choroby. Pacjent nie wymagał wówczas leczenia systemowego (pT4N0M0) i pozostawał pod obserwacją.

W październiku 2017 roku w kontrolnej tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidoczniono zmianę w płacie górnym lewego płuca mogącą odpowiadać przerzutowi. W listopadzie 2017 roku wykonano lobektomię płata górnego lewego płuca. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego wykryto przerzuty czerniaka w płacie górnym lewego płuca oraz w węzłach chłonnych okołooskrzelowych, co potwierdziły odczyny immunohistochemiczne: S100+, MelanA+, HMB45+, CK5/6–, P63–, CK7–, TTF1–, CKAE1/AE3–. W badaniu molekularnym nie potwierdzono mutacji w kodonie V600 *BRAF*.

W poszukiwaniu ogniska mierzalnego wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączone z TK (PET-TK), którego wynik wskazywał na rozsiew choroby: w segmencie III prawego płuca wykryto aktywny metabolicznie guzek średnicy 7 mm, w śródpiersiu po lewej stronie przy łuku aorty aktywny węzeł średnicy 16 mm oraz liczne aktywne metabolicznie ogniska w wątrobie wielkości do 27 mm.

Z uwagi na dobry stan ogólny pacjenta [0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)] zdecydowano o włączeniu immunoterapii jako leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem pembrolizumabu — przeciwciała monoklonalnego anty-PD-1.

Współistniejące nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca oraz cukrzyca typu 2 były dobrze kontrolowane farmakologicznie i nie stanowiły przeciwwskazania do planowanej immunoterapii.

Pacjent otrzymał 4 cykle pembrolizumabu w dawce należnej 136 mg *i.v.* (2 mg/kg w schemacie co 3 tygodnie) z dobrą tolerancją. W trakcie leczenia chory nie zgłaszał działań niepożądanych. Nie zaobserwowano pogorszenia stanu ogólnego ani klinicznych oznak progresji. W badaniach laboratoryjnych zarówno przy kwalifikacji, jak i w trakcie monitorowania leczenia nie odnotowano żadnych odchyżeń od normy. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy krwi wynosiło 144 U/l.

Po 4. cyklu leczenia wykonano kontrolne TK klatki piersiowej i jamy brzusznej, w którym stwierdzono progresję choroby według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST v. 1.1). z 2009 roku, uwzględniono również kryteria iRECIST: w płucu prawym w segmencie III zmiana ogniskowa wielkości 11 mm, w segmencie IV zmiana ogniskowa wielkości 6 mm, przy łuku aorty węzeł chłonny wielkości 23 × 18 mm, okołotchawiczo węzeł chłonny wielkości 14 × 11 mm, bardziej liczne rozsiiane hipodensyjne zmiany metastatyczne w wątrobie wielkości do 34 mm. Stężenie LDH w surowicy krwi wynosiło 223 U/l.

Po 12 tygodniach zakończono leczenie pembrolizumabem.

Z uwagi na utrzymujący się dobry stan ogólny pacjenta i prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych chory został zakwalifikowany w maju 2018 roku do drugiej linii leczenia systemowego — immunoterapii z użyciem ipilimumabu (przeciwciała monoklonalnego anty-CTLA-4). Pacjent spełnił wszystkie kryteria włączenia do powyższego programu lekowego (bez żadnego z kryteriów wyłączenia).

Do chwili obecnej otrzymał 2 cykle leczenia. Nie zaobserwowano działań niepożądanych ani odchyżeń w badaniach laboratoryjnych (stężenie LDH 238 U/l). Planowana jest kontynuacja dotychczasowego leczenia zgodnie z wymogami programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Omówienie

Standardem postępowania w pierwszej linii rozsiewnego czerniaka bez mutacji w kodonie V600 *BRAF* jest immunoterapia nieswoista. Optymalna sekwencja nie jest

jednak ustalona i panuje w tym względzie pewna dowolność, jednak z punktu widzenia klinicysty gromadzenie i wymiana informacji o sposobach i wynikach leczenia może być cenną wskazówką co do wyboru najlepszej opcji terapeutycznej. Niestety, nadal nie zostały określone czynniki predykcyjne, a odpowiedź na leczenie nie zawsze pozostaje w prostej zależności od stopnia ekspresji PD-1.

Leczenie immunologiczne cechuje się zazwyczaj dobrym profilem bezpieczeństwa, co potwierdza opisany tu przypadek chorego.

Szybka progresja obrazowa przy zastosowaniu terapii anty-PD-1 może być czynnikiem rokowniczo niepomyśl-

nym. W drugiej linii leczenia zastosowano inny rodzaj immunoterapii, ale czas obserwacji jest jeszcze zbyt krótki, aby ocenić odpowiedź na takie leczenie. Będzie ono kontynuowane do progresji lub wystąpienia objawów nieakceptowalnej toksyczności.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. Onkologia kliniczna. Tom II. Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2015.
2. Rutkowski P. Postępy w leczeniu systemowym czerniaków skóry. Onkol. Prakt. Klin. Edu. 2017; 3 (supl. D): D1–D4.